



TITLE:

Brainstem tau pathology in Alzheimer's disease is characterized by increase of three repeat tau and independent of amyloid  $\beta$  (Abstract\_要旨)

AUTHOR(S):

Uematsu, Miho

---

CITATION:

Uematsu, Miho. Brainstem tau pathology in Alzheimer's disease is characterized by increase of three repeat tau and independent of amyloid  $\beta$ . 京都大学, 2018, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2018-03-26

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k21010>

RIGHT:

Final publication is available at  
<https://actaneurocomms.biomedcentral.com/>; Copyright policy of the publisher is available at  
<https://www.biomedcentral.com/getpublished/copyright-and-license>

京都大学	博士（医学）	氏 名	植 松 未 帆
論文題目	Brainstem tau pathology in Alzheimer’s disease is characterized by increase of three repeat tau and independent of amyloid $\beta$ （脳幹におけるアルツハイマー病のタウ病変は、3 リピート型タウの増加を特徴とし、アミロイド $\beta$ 蓄積から独立して存在する）		
（論文内容の要旨）			
<p><b>序文</b> アルツハイマー病 (AD) は、病理学的には、ニューロピルスレッド (neuropil thread; NT) および神経原線維変化 (Neurofibrillary tangle, NFT) としてのリン酸化タウ蛋白の蓄積、老人斑としての不溶性アミロイド <math>\beta</math> 蛋白の沈着と、神経細胞死を特徴とする。タウ蛋白は、神経軸索内に存在する微小管結合蛋白で、微小管の重合促進や安定化に関わる。Braakらの多数例の観察によると、ADのタウ病変は内嗅領皮質および海馬より出現して大脳皮質辺縁系、新皮質へと予測可能なパターンで拡大し、その密度および分布は、疾患の進展や臨床像と相関する。更に、脳幹のタウ病変の詳細な観察を基に、ADの最早期のタウ病変は脳幹にあることが示唆されている。タウ蛋白のC末端には18アミノ酸の繰り返し配列(R1-R4)で構成される微小管結合ドメインがあり、選択的スプライシングにより4リピート型(4R)と3リピート型(3R)のアイソフォームが存在する。AD型のNTとNFTは、4Rタウと3Rタウのいずれかもしくは両方で構成される。海馬においては、NFTの数の増加に伴い、3Rタウの割合は漸進的に増加することが先行研究で示された。しかし脳幹病変においてどのようにタウ・アイソフォームが分布するかは未だ示されていない。</p> <p><b>方法</b> 異なるNFTステージの剖検例23例 (Braak NFTステージI/II:8例、III/IV:8例、V/VI:7例) を対象とし、4Rタウ、3Rタウそれぞれの特異的な抗体であるRD3 (mouse monoclonal) および抗4R tau抗体(rabbit polyclonal)を用いて、中脳上部および橋上部のホルマリン固定パラフィン包埋切片を二重蛍光免疫染色した。その後、リアルタイムに蛍光顕微鏡のXYステージおよびZ軸を動かすことにより自動的にシームレスに画像をつなぐ3D tiling法を用いて、高解像度 (0.645 <math>\mu\text{m}/\text{pixel}</math>) かつ拡張焦点によってフォーカスの合ったスナップショット (1138 pixels<math>\times</math>834 pixels /snapshot) をつなぎ合わせた標本全体のバーチャルスライド画像を取得した。この画像を用いて包括的定量解析を行い、標本上で観測された全ての蛍光標識 (4R, 3R) とそれぞれのサイズ(NT&lt;200 <math>\mu\text{m}^2</math>&lt;NFT)をもれなく列挙し、統計学的検討を行った。また、タウ病変とアミロイド <math>\beta</math> 病変の比較を行うため、隣接切片のアミロイド <math>\beta</math> 染色を行った。</p> <p><b>結果</b> 総計286ギガバイトの画像ファイルから抽出したNTの総数は847,763個、NFTの総数は7,859個であった。NTおよびNFTの総数は、NFTステージの進行に従い、有意な増加傾向を示した。病変を構成する3R陽性の割合は、中脳のNT、NFTおよび橋のNTでは、NFTステージの進行に従い、有意な増加傾向を示した。一方、橋のNFTでは、3R陽性の割合の有意な増加は認められなかったが、全病期に占める3R陽性のNFTの割合は4Rより有意に高く、早期から常に3Rの割合が高いことが示された。隣接切片のアミロイド <math>\beta</math> 蓄積部位は、タウ病変の蓄積部位とは異なっており、タウ病変の蓄積および進行に伴う3Rタウの割合の増加</p>			

<p>は、局所におけるアミロイド <math>\beta</math> から独立して起こっていることが示唆された。</p> <p><b>結論</b> 本研究はヒト脳幹のNTとNFTを対象としたはじめての包括的定量分析である。脳幹においてもNTおよびNFTにおける3Rタウの割合が進行に伴い増加することが示された。また、この現象は局所のアミロイド <math>\beta</math> 蓄積から独立して起こることが示された。病変の進行に伴う3Rタウの割合の増加は、皮質病変と脳幹病変に共通して起こる現象であり、ADの進行において重要な役割を担う可能性がある。</p>			
<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>アルツハイマー病 (AD) の海馬における神経原線維変化 (NFT) では、病理学的病期の進行に伴い3リピート (R) 型のタウ蛋白のアイソフォームの割合が増加することが先行研究で示された。一方、タウ蓄積が皮質病変に先行して出現すると報告されている脳幹でも同様に進行に伴う3Rタウの割合の増加が起こるかは未解明である。申請者らは、異なる病期の23剖検例において、脳幹の3Rタウと4Rタウに対する2重蛍光免疫標識を用いたNFTおよびニューロピルスレッド (NT) の包括的定量解析を行い、病変の数およびタウ蛋白のアイソフォームの分布を検討した。解析にあたっては、高解像度の断片画像を継ぎ目無くあわせて切片全体を表示する画像を撮影した上、切片の厚み全体に焦点が合うよう全深度の画像から再構成した全面の拡張焦点画像を作成し、微細な病変を含む全ての病変の数、面積および座標を列挙することのできる包括的定量解析法を提案した。結果、脳幹のNFTおよびNTを構成するタウ蛋白は病理学的病期の進行に伴って3R型優位へと移行していくことが示され、病変の進行に伴う3Rタウの割合の増加は、皮質と脳幹で共通して起こる現象であった。また、タウ蓄積は局所のA<math>\beta</math> から独立して存在することが示された。</p> <p>以上の研究は、AD病理の進行における脳幹タウ病変のタウ蛋白のアイソフォームの分布の解明に貢献し、ADの病態理解に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成30年2月9日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			